Beitrag

zur

Casuistik der perniciösen Anämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesammten Medizin

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Otto Broxner

Kandidat der Medizin aus München.

München, 1896.

Buchdruckerei Kastner & Lossen, Finkenstrasse 2.

Beitrag

zur

Casuistik der perniciösen Anämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesammten Medizin

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Otto Broxner

Kandidat der Medizin aus München.

München, 1896.

Buchdruckerei Kastner & Lossen, Finkenstrasse 2.

Referent: Professor Dr. Bollinger.

Unter der Bezeichnung „perniciöse Anämie“ verbergen sich eine Anzahl ätiologisch durchaus verschiedener Affektionen. So liegen nachfolgend zwei ätiologisch ganz verschiedene Fälle vor, der eine aus der Privatpraxis des Herrn Privatdocenten Dr. Fritz Voit, der andere von der Abteilung des Herrn Bezirksarztes Dr. Zaubzer im Krankenhause München rechts der Isar.

I.

N. N., 35 Jahre alt, Gelehrter, stammt aus gesunder Familie, war selbst früher immer gesund. Von Vorkrankheiten ist nur eine leichte Perityphlitis bekannt. Kräftiger Körperbau, gut entwickelte Muskulatur und mässiges Fettpolster.

September 1894 begannen die ersten Krankheitssymptome: leichtes Ermüden mit Schwindelgefühl, einige Male Erbrechen; Abblassen der Haut und der Schleimhäute. Im weiteren Verlauf zeigten sich von subjektiven Symptomen lediglich Kopfschmerzen, Schwindel, von Zeit zu Zeit starker Brechreiz, ferner hochgradige Appetitlosigkeit. Keine Hautblutungen; auch im Stuhl und Harn niemals Blut. Der Harn sehr dunkel, urobilinreich.

Die physikalische Untersuchung ergab vollkommen normale Organe, nur trat gegen das Ende eine leichte Vergrösserung der Milz auf.

Die erstmalige Zählung der roten Blutkörperchen Mitte Dezember ergab ungefähr 2 000 000 im Kubikmillimeter. Mitte Januar war die Zahl derselben auf 1 000 000 gesunken und Ende Januar betrug sie nur mehr 800 000.

Von Mitte Januar an war Patient infolge der grossen körperlichen Schwäche bettlägerig und er ging am 3. Febr. 1895 nach zweitägiger Bewusstlosigkeit zu Grunde.

Sektionsbefund. *)

Schlank gebauter, ziemlich abgemagerter Körper mit sehr blasser, fast wachsweisser Haut, atrophischem Fettpolster und schlecht entwickelter Muskulatur.

Die Lungen sind von bedeutendem Volumen und nirgends verwachsen. In jedem Pleurasack findet sich je $^1/_2$—$^3/_4$ l seröser Flüssigkeit. Das Lungengewebe ist wenig pigmenthaltig, hell lehmfarbig, lufthaltig, blutleer; nur in den Unterlappen ist beiderseits starkes Oedem und leicht rötliche Färbung.

Der Herzbeutel enthält ungefähr 100 ccm wässeriger Flüssigkeit. Das Herz (372 gr) ist etwas vergrössert. Sämtliche Höhlen sind erweitert und enthalten nur Spuren von wässerigem, dünnflüssigen, hellrotem Blut. Die Klappen sind sämtlich gehörig. In der Wand des rechten Vorhofes finden sich fleckige dunkelrote Ekchymosen. Die Muskulatur beider Ventrikel ist entsprechend der Erweiterung eher verdünnt, sehr blass, welk, brüchig, stellenweise gelblich gefleckt.

Die Milz (250 gr) ist gut um die Hälfte vergrössert. Ihr Parenchym ist hellrot, weich, blutleer, saftig glänzend.

*) Sektions-Journal des Path. Instituts Nr. 87. 1895.

Die Leber (1830 gr) ist geschwellt, von blasser graugelblicher Farbe. Ihr Parenchym ist leicht fettig glänzend und vollständig blutleer. In der Gallenblase findet sich ziemlich viel dünnflüssige helle Galle.

Die Nieren (330 gr) sind sehr blass, blutleer, fast lehmfarbig; Rinde und Mark sind deutlich geschieden.

Der Magen ist stark erweitert, seine Wandung verdünnt, die Schleimhaut atrophisch und blass.

Der Darm ist ohne Abweichung; seine Schleimhaut ist sehr blass. Im Dickdarm findet sich ziemlich viel teils flüssiger, teils geballter Kot.

Die Lage aller Bauchorgane ist gehörig, und es findet sich kein abnormer Inhalt in der Bauchhöhle.

Das Schädeldach ist von mässiger Dicke und blutleer. Die harte Hirnhaut ist leicht adhärent und ebenso wie die weichen Häute vollständig blutleer.

Das Gehirn ist von bedeutendem Umfang und Gewicht (1720 gr), ohne Blutgehalt. Sein Parenchym ist etwas durchfeuchtet; die weisse Substanz ist wachsweiss, die graue sehr blass. Blutpunkte sind nirgends angedeutet; die grossen Arterien an der Basis sind zartwandig, leer und durchscheinend.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte excessive fettige Degeneration des Herzmuskels, trübe Schwellung der Leber und der Nieren; die Leber war fast fettfrei.

Die anatomische Diagnose lautete: Perniciöse Anämie, Dilatation und fettige Degeneration des Herzens; Lungenödem, Hydrothorax beiderseits, Hydroperikard, Milztumor, Petechien in der Wand des rechten Vorhofes.

II.

A. W., Dienstmagd, 39 Jahre alt, trat am 1. Februar 1896 ins Krankenhaus r. d. Isar ein mit einer Temperatur von 36,9°.

Patientin gibt an, dass sie eigentlich seit Mai 1895 krank sei. Früher habe sie einige Male Wassersucht durchgemacht, ferner habe sie Gelbsucht, Lungen- und Brustfellentzündung gehabt, und sei überhaupt viel krank. Ihre Mutter sei an der Lungensucht gestorben. Vor Eintritt in das Krankenhaus habe Patientin starkes und anhaltendes Blutbrechen gehabt.

Die objektive Untersuchung am 2. Februar ergab: ziemlich kleine, magere Person in schlechtem Ernährungszustand, Hautdecken schmutziggelb verfärbt, anämisch, sichtbare Schleimhäute vollständig anämisch; Augenbindehaut nicht ikterisch. Zunge stark belegt, Sprache heiser, eigentümlich fader Geruch aus dem Munde. Kein Oedem an den Füssen.

Am Herzen ist ein präsystolisches Geräusch, besonders stark an der Mitral- und Trikuspidalklappe hörbar; an der Mitralklappe ist ferner ein lautes, sausendes, systolisches Geräusch wahrnehmbar; der 2. Ton an der Mitralklappe ist accentuiert, ebenso der 2. Ton an der Aorta und Pulmonalarterie. Der Spitzenstoss ist innerhalb der Mammillarlinie, breit und hebend.

Ueber den Lungen ist überall sonorer Schall, nur über der rechten Spitze ist der Schall abgekürzt. Ueberall ist vesikuläres Atmen und nirgends Rasselgeräusche hörbar.

Das Abdomen ist mässig aufgetrieben, schmerzhaft, besonders im Epigastrium.

Die klinische Diagnose lautete: Herzfehler, perforierendes Magengeschwür (?), Blutbrechen.

Die Therapie war: Eisblase, Strophantus.

Infus. fol. digit. 1,0 : 120

Syrup. rub. Idaei ad 150

D. S. 2stündlich 1 Esslöffel voll.

Temperatur: 37,1° 38,0°.

3. Februar: Hämoglobin: 20%

Temperatur: 37,5° 38,0°.

4. Februar: 2 Uhr vormittags trat starkes Blutbrechen ein. Die Menge des Erbrochenen betrug ungefähr $^1/_2$ l.

Nachmittags war Patientin äusserst schwach und anämisch; ihr Puls war relativ gut.

Therapie: $^3/_4$ Spritze einer 20% Ergotinlösung injiziert; Eispillen, Eisblase auf die Magengegend; abends 7 Uhr bekam die Patientin eine Morphiuminjektion (0,02), Eisblase auf das Epigastrium und innerlich Eis.

Temperatur: 37,3° 36,6°.

5. Februar: 3 Uhr vormittags brach Patientin grosse Massen von gestocktem, schwarzem Blute und starb dreiviertel Stunden darauf.

Sektionsbefund*):

Kleine weibliche Leiche in mittlerem Ernährungszustande und mit excessiv anämischer wachsweisser Bauchdecke; ebenso auch sichtbare Schleimhäute. Beim Einschneiden entleert sich aus dem Abdomen ungefähr $2^1/_2$—3 l einer bernsteingelben, wässerigen Flüssigkeit. Die vorliegenden Darmschlingen haben einen fast weissen peritonealen Ueberzug. Der Zwerchfellstand ist rechts wegen starker Verwachsung der Leber nicht feststellbar, links ist er unter-

*) Sektions-Journal Nr. 105, 1896.

halb der 4. Rippe. Der Herzbeutel liegt fünfmarkstückgross vor und enthält etwa 2 Esslöffel hellen Serums. Beide Lungen sind an der Spitze leicht löslich verwachsen, beide Pleurahöhlen sind leer. In der Inguinalgegend finden sich beiderseits eingezogene strahlige Narben.

Die linke Lunge (880 gr) hat von den Verwachsungen abgesehen eine glatte Pleura; das Lungengewebe ist enorm anämisch. Die unteren Teile sind serös durchfeuchet, der Luftgehalt ist nirgends ganz verdrängt. In den Bronchien findet sich überall massenhaft feinschaumige, wässerige Flüssigkeit.

Die rechte Lunge (800 gr) ist gleichfalls stark ödematös und kolossal anämisch.

Das Herz (350 gr) ist mit leicht vermehrtem subepikardialen Fett umgeben. Der rechte Ventrikel ist sehr dünnwandig, sein Endokard glatt, seine Muskulatur sehr blass, doch ohne erkennbare Einlagerungen. Der linke Ventrikel ist ziemlich klein, sein Endokard und seine Klappen sind ohne Besonderheit, seine sehr blasse Muskulatur ist dicht durchsetzt von sehr zahlreichen, meist etwas länglichen, hellgelben Flecken. Die Konsistenz der Muskulatur ist butterweich. Insbesondere sind die Papillarmuskeln in ihrer ganzen Dicke von gelben Flecken durchsetzt.

Die Milz (660 gr) ist in allen Durchmessern stark vergrössert, besonders von sehr erheblicher Längenausdehnung. Das Organ schneidet sich ziemlich derb; die Pulpa, von blasser, gelbgrauer Farbe, sinkt auf dem Durchschnitt zurück; das Gerüst ist hypertrophisch, die Follikel sind nicht erkennbar.

Die Leber (1585 gr) ist mit der Umgebung innig verwachsen und allseitig in dicke Schwarten eingelötet; auf dem Durchschnitt ist das eigentümlich deformierte Organ

von vermehrter Konsistenz und von blassgelber, äusserst anämischer Farbe. Der Fettgehalt ist offenbar vermehrt. Von einer Zeichnung der Läppchen ist keine Spur mehr zu entdecken. In der Gallenblase ist etwas schleimige, wässerige, fast ungefärbte Flüssigkeit.

Beide Nieren (330 gr) haben eine nicht geringe Fettkapsel und eine etwas adhärente fibröse Kapsel und sehen aus, als ob sie längere Zeit in fliessendem Wasser gelegen wären. Auf dem Durchschnitt ist die Abgrenzung von Mark und Rinde kaum erkennbar, beide sind fast rein weiss, die Rinde ist jedoch nirgends verbreitert und nicht überquellend. Das Nierenbecken ist eng und seine Schleimhaut äusserst blass.

Im Magen finden sich reichlich himbeergeléeartige, aus hellem Blut und aus Schleim bestehende Massen.

Der ganze Darmkanal ist in einigen Abständen mit mehr oder weniger verändertem breiigem Blute erfüllt. Seine Schleimhaut ist fast rein weiss. Die retroperitonealen Lymphdrüsen sind bis über Bohnengrösse geschwellt und markig infiltriert.

Das Gehirn (1290 gr) sieht vollständig ausgelaugt aus; aus der durchschnittenen Substanz entleert sich kein Tropfen Blut. Die graue Substanz ist nicht scharf abgesetzt, zeigt aber keinerlei pathologische Einlagerungen.

Die anatomische Diagnose lautete: hochgradige perniciöse Anämie, Milztumor, Schwellung der retroperitonealen Lymphdrüsen, fibröse Perihepatitis mit Induration des Lebergewebes, fettige Degeneration des Herzmuskels, terminales Lungenödem, Diapedesisblutungen im Verlauf des ganzen Magendarmkanales.

Mikroskopischer Befund:

Auf Schnitten durch die Leber erkennt man eine weit vorgeschrittene cirrhotische Induration des Gewebes. Das Organ erweist sich durchzogen von unregelmässigen breiten Streifen eines langfaserigen, zell- und kernarmen kallösen Bindegewebes. Sehr häufig verlaufen inmitten dieser Bindegewebsstränge grössere Ansammlungen auf kürzere oder längere Strecke verfolgbarer, offenbar neugebildeter Gallengänge, in deren unmittelbarer Umgebung sich meist eine intensive kleinzellige Infiltration erkennen lässt. Gefässe sind in diesen Bindegewebssträngen nur spärlich vorhanden und zeigen auffallend dicke Wandung. Dieses sehr mächtige Reticulum umschliesst die Reste des durch Bindgewebsneubildung förmlich in einzelne Teile auseinandergetrennten und in kleinere oder grössere Inseln zerlegten Lebergewebes. Häufig sind diese Leberinseln von rundlicher oder ovaler Gestalt, bestehen oft nur aus einzelnen Zellbälkchen und aus Teilchen eines Leberläppchens, die gegen die Peripherie von dem kallösen Gewebe umschlossen werden und offenbar vollständig ausser Zusammenhang mit dem übrigen Lebergewebe stehen. Da, wo noch grössere zusammenhängende Bezirke des ursprünglichen Organgewebes vorhanden sind, erweist sich dasselbe von einem mehr jugendlichen, dem Granulationsgewebe ähnlichen Bindegewebe durchzogen. Die Zeichnung der Läppchen ist überall durch diese fremden Bindegewebsteile zerstört oder ganz unregelmässig. Sehr häufig sind innerhalb grosser Komplexe von Leberzellenbälkchen oder Leberläppchen blasse, oft baumförmig verzweigte Bezirke, die offenbar in vorgeschrittener Nekrose stehen. Man erkennt daselbst auch Reste der spezifischen Leberelemente, jedoch sind die Zellgrenzen verwaschen, die Kerne haben keine Färbung mehr angenommen, das Ganze

ist mit amorphem, feinkörnigem Pigment stark imprägniert. Die Gallengänge sind namentlich gegen die gröberen Bindegewebszüge zu in offenbar starker Wucherung, die grösseren mit unregelmässig gewulstetem und grossenteils desquamiertem Epithel versehen. Auf Querschnitten durch die Gefässe erscheint deren Intima oft um das 3—4fache des normalen Volumens verdickt, das Lumen verengt, zum Teil mit desquamierten Endothelien erfüllt. In den kleineren Kapillaren zwischen den Leberzellenbälkchen ist besonders der fast gänzliche Mangel von roten Blutkörperchen auffallend.

Auf Schnitten durch die Milz ist die Abgrenzung der Follikel gegen die Pulpa zu keine deutliche. Erstere sind meist sehr klein, aus geringer Anhäufung lymphocyterer Zellen bestehend: dagegen ist das trabekuläre Gerüst offenbar erheblich verdickt, die Pulpa selbst von einem jugendlichen Bindegewebe durchzogen, in welchem besonders sehr zahlreiche spindelförmige, meist in grösseren parallelen Verbänden angeordnete Zellen auffallen, so dass stellenweise das Bild eines bindegeweblichen Neoplasmas vorgetäuscht werden könnte. Auch die Pulpa zeichnet sich durch fast vollständiges Fehlen roter Blutkörperchen aus. Auf sehr zahlreichen Gesichtsfeldern sind solche überhaupt nicht auffindbar; auch im Lumen der grösseren und kleineren Gefässe sind nur sehr spärliche vorhanden. Pigmentablagerungen sind an keiner Stelle erkennbar.

Auch in den Lymphdrüsen erkennt man das Bild vorgeschrittener bindegeweblicher Induration. An Stelle der Lymphsinus ist das Gewebe von lockeren Zügen eines allerdings noch ziemlich zahlreichen, aber langfaserigen Bindegewebes durchzogen. Die Gefässneubildung ist hier nicht erkennbar; einige in der Peripherie der Drüse ver-

laufende grössere Gefässzüge zeigen ähnliche Veränderungen und Volumszunahme der Wandung wie in der Leber. Auch hier ist keinerlei Ablagerung von Pigment oder sonstiger Blutbestandteile erkennbar.

Die beiden mitgeteilten Fälle sind in ätiologischer Beziehung sehr verschieden. Während beim 1. Falle die Aetiologie ganz rätselhaft ist, sich auf keine vorausgegangene Krankheit, nicht auf ungünstige Lebensverhältnisse, nicht auf Tuberkulose oder Lues oder irgendwelche sonstige Gründe zurückführen lässt, bildet im 2. Falle die Basis der Krankheit vielleicht eine bei der Sektion gefundene abgelaufene Lues. (Narben in der Inguinalgegend und Leberbefund).

Nicht uninteressant beim 2. Falle ist auch die klinische Diagnose, welche nicht auf „perniciöse Anämie", sondern auf „perforierendes Magengeschwür" lautete. Es ist von verschiedenen Autoren schon hervorgehoben worden, dass besonders Magengeschwür und Magenkrebs mit einem der progressiven perniciösen Anämie sehr ähnlichen Symptomenkomplex verlaufen können.

So teilt auch V. Schepelern (Nord. med. ark. XI, 1879) einen Fall mit, bei dem die gastrischen Erscheinungen (Blutbrechen, blutiger Stuhl, Verdauungsstörungen, schlechter Ernährungszustand) so hervortretend waren, dass man Magengeschwür oder -krebs hätte annehmen können, während die Sektion Anämie aller Organe, Ekchymosen in verschiedenen Schleimhäuten und in der Retina, und fettige Degeneration des Herzmukels ergab.

Th. Rosenheim (Ztschr. f. klin. Med. XVII, 1890) erörtert den Zusammenhang zwischen Magengeschwür und perniciöser Anämie und gibt als Anlass für letztere an: die Ernährungsstörung, das häufige Erbrechen, die Schmerzanfälle und Blutungen bei Magengeschwüren.

Auch Birch-Hirschfeld (Deutsche Ztschr. f. prakt. Med. 1878) berichtet, wie sich hinter dem Bilde der perniciösen Anämie eine Darmkrankheit verbergen kann. Die Sektion des mitgeteilten Falles ergab neben ausserordentlicher Blutleere, Blutaustritten, gesunden Lungen, Verfettung der Herzmuskulatur, dunkelbraun rotem Knochenmark mit Einlagerung lymphoider und pigmenthaltiger Zellen: eine primäre Darmtuberkulose oberhalb der Klappe im Ileum.

P. Sandoz (Korr.-Bl. f. Schweiz. Aerzte XVII, 1887) teilt einen Fall mit, der das Bild der schwersten perniciösen Anämie darbot, in kurzer Zeit aber durch regelmässige Magenausspülungen geheilt wurde. Sandoz meint, dass die bisweilen bei perniciöser Anämie beobachteten Verdauungsstörungen, welche bisher als Symptome galten, zuweilen die Ursache der Krankheit sein möchten. Sie führen zu abnormen Zersetzungen, die, in den Körper aufgenommen, die perniciöse Anämie hervorrufen. Man könnte diese Fälle „Anämia dyspeptica“ nennen.

Auf diese „gastrointestinale Form der perniciösen Anämie“ wird von manchen Autoren Gewicht gelegt.

So hat W. Nolen (Weekbl. van het Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., 1882) mehrere Fälle mitgeteilt, bei welchen sich während des Lebens keine nachweisbaren Organerkrankungen zeigten, während die Sektion Atrophie der Magenlabdrüsen ergab. Nolen bezeichnet den dadurch bedingten gänzlichen Ausfall der Magenverdauung als Grund

der Anämie, denn die Atrophie der Magenschleimhaut kann keine Folge der Anämie sein, weil sämtliche anderen Organe als normal befunden wurden. Die Ursache der Atrophie findet Nolen in der interstitiellen Bindegewebswucherung und dadurch bedingten Vernichtung, Abschnürung, Füllung der Drüsen mit Sekret und Dilatation.

W. Fenwick (Virchows Arch. CXVIII, 1889) glaubt, dass sich die tödliche perniciöse Anämie als Folge der Magenatrophie, durch die Aufnahme im Magen entstandener organischer Gifte bedingt, bildet.

George Meyer (Ztschr. f. klin. Med. XVI, 1889) hält die perniciöse Anämie nicht für eine Folge der „Magenphthise", sondern weist darauf hin, dass diagnostisch beide sich oft vollständig gleichen.

Auch diese an sich sehr interessanten Fälle von Magenatrophie oder nach Meyer „Magenphthise" haben, soweit es sich nicht um sekundäre Veränderungen entsprechend den fettigen Degenerationen handelt, mit der essentiellen perniciösen Anämie nichts zu thun. Sie weichen oft auch in klinischer Beziehung nicht unerheblich von derselben ab.

Solche Verwechselungen der perniciösen Anämie mit Magenerkrankungen klären sich bei der Sektion leicht auf. In anderen Fällen ist aber die primäre Ursache der perniciösen Anämie viel schwerer zu finden.

So entwickelt sich bei Anchylostomum duodenale sehr oft allmählich das Krankheitsbild einer schweren Anämie, deren eigentlicher Grund früher selbst bei der Sektion nicht gefunden wurde.

Griesinger hat zuerst im Jahre 1854 den Nachweis geführt, dass die unter dem Namen „egyptische Chlorose" schon lange bekannte Krankheit durch das Anchylostomum duodenale bedingt wird. Seitdem sind in zahl-

reichen Gegenden der Tropen bestätigende Beobachtungen gemacht worden. In den letzten Jahren ist die Krankheit besonders beim Bau des Gotthardtunnels unter dem Namen „Tunnelarbeiteranämie“ bekannt geworden, die sich aber bald als von Italien eingeschleppte Anchylostomenkrankheit erwies. Auch in Deutschland wird zuerst 1872 die Krankheit unter dem Namen „Ziegelbrenneranämie“ erwähnt.

Ungar, welcher bemerkte, dass die fragliche Krankheit nur bei den Arbeitern auftrete, die beim Kneten und Formen der Steine, nicht beim Brennen beschäftigt waren, kam schon 1881 auf die Idee, dass die Krankheit mit der Anwesenheit von Anchylostomum duodenale zusammenhängen könne, vermochte aber den Parasiten nicht nachzuweisen.

Rühle hat die Ziegelbrenneranämie als eine Form der essentiellen Anämie bezeichnet, aber genau dieselben Erscheinungen wie bei der Anchylostomenkrankheit der Tunnelarbeiter geschildert.

Leichtenstern und O. Seifert (Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg XXI, 1888) haben besonders darauf hingewiesen, dass ausser der Tunnelanämie, der Bergwerkskachexie und der tropischen Chlorose die Anämie der Ziegelarbeiter auf Anchylostomiasis beruht.

Bozzolo jedoch geht zu weit, indem er behauptet, dass viele Fälle von „sogenannter perniciöser Anämie“ in Wirklichkeit auf Anchylostomen beruhen und der Parasit viel weiter verbreitet sei, als man bisher annahm.

H. Sahli (Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXXII, 1883 entgegnet ihm mit Recht, dass das Bild der perniciösen Anämie ein deutlich verschiedenes sei, namentlich fehlen die derselben eigentümlichen Netzhautblutungen und morphologische Veränderung der Blutkörperchen bei Anchylosto-

miasis; ausserdem ist auch bei mehreren Beobachtungen von perniciöser Anämie die Abwesenheit von Anchylostomen bestimmt hervorgehoben worden.

G. Reyher (Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXXIX 1886) neigt gleich Bozzolo der Ansicht zu, dass Darmparasiten das Krankheitsbild der perniciösen Anämie viel häufiger verursachen können; als bisher wohl bekannt ist. Er stützt seine Ansicht auf 13 von ihm seit 1877 behandelte Fälle, die in jeder Beziehung das typische Bild einer perniciösen Anämie darboten. Das Leiden hatte bei den Patienten allmählich begonnen, und war trotz der verschiedensten Massnahmen fortgeschritten. Die Kranken boten die subjektiven und objektiven Zeichen höchstgradiger Anämie dar: Netzhautblutungen, Oedeme, abendliche Temperatursteigerungen, die charakteristischen Veränderungen des Blutes. Bei allen Kranken liess die genauere Beobachtung nun des Vorhandensein eines Botriocephalus latus erkennen, nach dessen Abtreibung sich unmittelbar eine fast wunderbare Besserung einstellte, die anhielt und in eine meist schnelle Rekonvaleszenz überging.

Auch F. Müller (Charité-Annalen XIV, 1889) und Lichtheim (Verhandl. d. VI. Kongr. f. in. Med. 1887) beobachteten Kranke mit perniciöser Anämie, die zugleich Botriocephalen beherbergten. Lichtheim fügt hinzu: „Da diesen Fällen andere gegenüberstehen, in denen kein Botriocephalus gefunden wurde, so ist derselbe, wenigstens für die Schweiz, als eine seltene Ursache der perniciösen Anämie anzusehen“.

Auch Runeberg (Helsingfors) teilt eine Reihe von Fällen mit, die durchaus den von Reyher beschriebenen entsprechen.

H. Schapiro (Ztschr. f. klin. Med. XIII, 1887) teilt

einen Fall mit, der sich den von Reyher und Runeberg beschriebenen vollkommen anschliesst. Er stellt sich die Wirkung der Parasiten so vor, dass dieselben unter gewissen Bedingungen ein Gift produzieren, welches das Blut schwer schädigt. Dass so schwere Fälle von Botriocephalenkrankheit in bestimmten Gegenden gehäuft vorzukommen scheinen, kann wohl nur aus einer besonderen Eigentümlichkeit der Einwohner oder der Botriocephalen in diesen Gegenden erklärt werden.

H. Lenhartz ist im Anschluss an die von Reyher, Runeburg und Schapiro beobachteten Fälle der Ansicht, dass bei Anwesenheit von Botriocephalus wahrscheinlich ausser der mehr oder weniger erheblichen Säfteentziehung gewisse toxische von dem Parasiten ausgehende Einflüsse mit in Frage kommen.

Schaumann (Berlin 1894) ist der Ansicht, dass der mehrfach angezweifelte Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von Botriocephalen im Darm und der bei seinem Träger häufig beobachteten schweren Anämie unbedingt aufrecht zu erhalten sei. Was die Pathogenese der Bluterkrankung anlangt, so schliessen sich Litten und v. Noorden an, die „zwischen dem Auftreten eines Botriocephalus und der Entwicklung einer schweren Anämie noch ein bis jetzt unbekanntes Zwischenglied“ annehmen. Dass diese unbekannte Noxe in erster Linie zertörend auf die roten Blutkörperchen wirken muss und nicht durch Schädigung der blutbereitenden Organe die Anaemie erzeugen kann, schliesst Schaumann aus der Thatsache, dass die Blutregeneration nach Abtreibung des Wurmes äusserst rasch erfolgt.

L. v. Holst (Petersb. med. Wochenschr. III. 1886) erklärt die Annahme Reyhers für unhaltbar. Die

Reyher'schen Fälle sind offenbar als schwere Anämie infolge chronischer, durch den Bandwurm bedingter Verdauungsstörungen aufzufassen und behalten als solche ihre grosse praktische Bedeutung. Die Bezeichnung „perniciöse Anämie" ist jedoch ausschliesslich nur da erlaubt, wo es sich um eine primäre Erkrankung des Blutes handelt.

Aehnliche Schwierigkeiten, wie die Unterscheidung der perniciösen Anämie von Magenleiden und Darmparasiten, bietet öfters auch ihre Unterscheidung von Leukämie und Pseudoleukämie.

V. Schepelern (Nord. med. ark. XI. 1879) ist der Ansicht, dass auch Uebergangsformen zwischen diesen Krankheiten vorkommen. So bildet vor allem die Milzgeschwulst Schwierigkeiten für die Diagnose. Selbst Lymphdrüsenschwellung wurde bei exquisiten Fällen von perniciöser Anämie beobachtet. Es ist wohl das sicherste, in solch zweifelhaften Fällen die Diagnose allein auf den Blutbefund zu stützen, hauptsächlich auf das Vorhandensein von Poikilocyten.

An die Ansichten dieser Autoren, dass die durch Magenschleimhautatrophie oder Darmparasiten hervorgerufene Anämie eine Form der essentiellen perniciösen Anämie sei, schliesst sich auch Birch-Hirschfeld (Verh. d. XI. Kongr. f. inn. Med. 1892) an. Er sagt: „die für die Art der Blutveränderung bei allen diesen schweren Anämien direkt massgebenden Faktoren sind noch unbekannt, und wir sind deshalb berechtigt, diejenigen Fälle von perniciöser Anämie, für welche disponierende Ursachen vorhanden sind, mit jenen andern auf eine Stufe zu stellen, die scheinbar spontan entstanden sind; denn auch in den ersterwähnten Fällen handelt es sich um solche ätiologische Faktoren, die

nicht ohne weiteres das Zustandekommen der schweren Bluterkrankung erklären".

Auch Quincke (Deutsch. Arch. f. klin. Med. XX, 1877) ist nicht geneigt, die perniciöse Anämie von anderen Anämien zu trennen und hält sie nur für graduell verschieden, ähnlich wie Malaria in den Tropen und in unseren Gegenden.

J. H. Musser (Philadelphia med. and surg. Reporter LII, 1885) gelangt im Gegensatz zu den vorangeführten Beobachtern zu dem Resultat, dass die idiopathische Anämie eine selbständige, wohl definierbare, von anderen Formen der Anämie scharf getrennte Affektion sei.

Ebenso scheidet H. Eichhorst (Leipzig 1877) diejenigen Formen tödlicher Anämie aus, bei denen eine nachweisbare Organerkrankung als Ursache vorhanden ist. Ohne diese Kritik verflüchtigt sich das Bild der perniciösen Anämie unter den Händen und es kann die Kasuistik beliebig vermehrt werden. Aber auch die so differenzierte perniciöse Anämie muss nach Eichhorst noch in eine primäre und sekundäre Form geteilt werden. Jene entwickelt sich ohne jede nachweisbare Ursache; diese kommt vor nach Schwangerschaft und Geburt, nach Verdauungsstörungen, Säfteverlusten, nach Einwirkung äusserer schlechter Verhältnisse.

R. T. Howard (Transact. of the internat. med. Congr. of Philadelphia 1876) fügt dazu noch als ätiologische Momente: Chlorose, chronische Diarrhöen, chronische Gelbsucht, schwache Gesundheit überhaupt, Kummer, Sorge und ähnliche unbestimmte Momente, geistige Ueberanstrengung.

Quincke schliesslich fügt noch einige Momente bei: starke Blutverluste und Typhus.

Schon öfters wurde die perniciöse Anämie im An-

schluss an Krankheiten, besonders Infektionskrankheiten, beobachtet.

So teilt R. Gottlieb (Wien. med. Bl. IX, 1886) einen Fall von perniciöser Anämie mit, der im Anschluss an Malaria auftrat. Das Interessante dieses Falles liegt in dem vielleicht vorhandenen ätiologischen Zusammenhang zwischen Malariaintoxikation und perniciöser Anämie.

G. Reiner (Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte XX. 1890) beschreibt einen Fall von akut verlaufener perniciöser Anämie im Anschluss an Influenza.

Bei einem von Schepelern mitgeteilten Fall entwickelte sich die perniciöse Anämie auf deutlich skorbutischem Boden. Interessant ist dabei, dass die Anämie trotz dem Aufhören der Blutungen 3 Wochen vor dem Tode in ihrem perniciösen Verlauf nicht aufgehalten wurde.

Mosler (Deutsche med. Wochenschr. XI. 1885) berichtet über einen Fall von perniciöser Anämie infolge progressiver Osteosarkome. Die Knochen zeigten sämtlich enorme Osteosklerose und zum Teil bedeutende Hyperostose. Die Markhöhlen waren fast völlig verschwunden und mit kompakter elfenbeinartiger Knochenmasse von spongiöser Substanz erfüllt. An der Oberfläche zeigten sich mikroskopisch dichtgedrängte Alveolarsarkome. Die Symptome der perniciösen Anämie sind wohl durch den totalen Ausfall des blutbildenden Knochenmarks bedingt worden.

F. Müller (Charité-Annalen XIV. 1889) teilt 4 Fälle von perniciöser Anämie bei Luetischen mit. Nach allen klinischen Befunden handelte es sich um eine richtige perniciöse Anämie.

Auch A. Klein (Wien. klin. Wochenschr. IV. 1891) teilt 2 Fälle, entstanden auf dem Boden luetischer Infektion, mit. K. spricht die Vermutung aus, dass Lues nur die Ge-

legenheitsursache für die Entwicklung der perniciösen Anämie auf der Basis einer Hypoplasie des Cirkulations- und blutbildenden Apparates abgebe.

Schliesslich berichtet noch Leichtenstern (Deutsche med. Wochenschr. X. 1884) über 2 Fälle von perniciöser Anämie bei Tabeskranken. Die Sektion bestätigte, dass es sich beide Male um veraltete Tabes handelte.

Über die eigentliche Ursache der essentiellen perniciösen Anämie weiss man freilich ebensowenig sicheres, wie über die Entstehung der Chlorose.

Zwar sind von Klebs und Frankenhäuser im Blute der Anämischen Mikroorganismen (Cercomonas globulus und C. navicula) gefunden worden, denen die genannten Untersucher eine pathogenetische Bedeutung zuschreiben, doch bedürfen diese Befunde noch sehr einer weiteren Bestätigung.

Hanot und Legry (Arch. gén. de Méd. 1889) versuchten vergebens aus dem Blute Kulturen von Mikroorganismen zu züchten.

Aufrecht (Magdeburg 1883) fand bei perniciöser Anämie im Leichenblute Vibrionen, welche ungefähr die Länge von Recurrensspirillen haben, ohne jede spiralige Krümmung und fast ebenso dünn. Sie machen aalartige sehr lebhafte Bewegungen. Ausser diesen kommen auch lange Sporenketten vor, welche ganz analoge Bewegungen ausführen.

M. Perles (Berl. klin. Wochenschr. XXX. 1893) fand in 3 Fällen in dem Blute eigenartige, mit starker aktiver Beweglichkeit begabte Gebilde, die er als länglich eliptische, sehr dünne und schmale, biegsame, farblose und stark lichtbrechende Blättchen von 3—4 μ Länge und unter 1 μ Breite beschreibt. Geisseln waren nicht wahrzunehmen. Kultur-

versuche misslangen. P. fand sie nie bei sekundärer Anämie und hält deshalb diese „Anämie-Körperchen“ für Erzeuger der essentiellen perniciösen Anämie. Von den von Klebs beschriebenen sind diese zu unterscheiden.

Wenn man also bei perniciöser Anämie die Grundursache der Krankheit in Form von Mikroorganismen noch nicht unbestreitbar entdeckt hat, so wird sie doch von vielen Autoren schon seit längerer Zeit als eine Infektionskrankheit angesehen.

So kommt F. W. Warfvinge (Stockholm 1883) zu dem Schlusse, dass es sich bei Leukämie, Pseudoleukämie und perniciöser Anämie wahrscheinlich nur um ein und dieselbe Krankheit handle, die sich je nach den verschiedenen Lokalisationen unter verschiedenen Formen zeige und wahrscheinlich unter die Infektionskrankheiten zu rechnen sei.

Von Interesse ist auch eine Mitteilung von Fröhner (Tagbl. d. 59. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1886). Darnach scheint die bei den Pferden vorkommende, der menschlichen perniciösen Anämie in jeder Beziehung gleichende Krankheit als eine Infektionskrankheit aufzufassen zu sein, für welche grosse Anstrengungen, schwere andere Krankheiten und langes Stehen im Stall die wichtigsten prädisponierenden Momente sind.

W. Hunter (Brit. med. Journ. 1890) kam durch Harnuntersuchung bei perniciöser Anämie zu folgenden Schlüssen bezüglich der Krankheitsursache: Zur Hervorbringung der anormalen Blutbeschaffenheit ist die Wirkung eines spezifischen Giftes nötig. Dieses ist wahrscheinlich kadaveröser Natur, wird im Magendarmkanal in sehr kleinen Mengen gebildet, von ihm absorbiert und bewirkt so die Blutzerstörung. Zur Bildung des Giftes führen excessive Fäulnisveränderungen im Darm, als deren Masstab die

Menge der im Urin gefundenen aromatischen Sulphate dienen. Die absolute Fäulnis bei perniciöser Anämie ist nicht normal gross, aber im Verhältnis zur geringen aufgenommenen Nahrung 3mal grösser als normal. Ferner fand H. im Urin Kadaverin und Putrescin, welche bei Gesunden und anderen Krankheiten nicht gefunden werden. Man darf deshalb schliessen, dass hier ein spezifischer Mikroorganismus wirkt.

L. Picchini und A. Conti (Morgagni Agosto 1893) fanden, dass der urotoxische Koeffizient von Fall zu Fall verschieden ist, aber keinen hohen Grad erreicht. Mit Eintritt der Besserung sinkt auch die Toxizität des Harnes.

Mit einer infektiösen Natur der Krankheit liesse sich allerdings am besten die beachtenswerte Thatsache in Uebereinstimmung bringen, dass die perniciöse Anämie in manchen Ländern entschieden häufiger ist, als in andern. So wird die Krankheit besonders häufig in der Schweiz beobachtet, nicht selten auch in Dänemark, seltener in Norddeutschland, Norwegen und Schweden, äusserst selten in Irland und Schottland. Von Amerika teilt Musser 39 Fälle mit, bei denen besonders merkwürdig ihre Verteilung auf einzelne Distrikte ist. So entfielen 15 Fälle auf Philadelphia, 13 auf Kanada, 8 auf Boston und die übrigen auf einzelne Ortschaften. Es wäre hiernach nicht unwahrscheinlich, dass die perniciöse Anämie eine endemische Krankheit ist, zumal auch in der Schweiz nur einzelne Distrikte von ihr befallen sind. Eine gewisse Analogie scheint Kretinismus zu bilden.

Besondere Veranlassungsursachen der perniciösen Anämie lassen sich nicht nachweisen. Die Behauptung, dass schlechte äussere Lebensverhältnisse, mangelhafte Ernährung u. dgl. die Entwicklung

der Krankheit begünstigen, trifft vielleicht für einige, sicher nicht für alle Fälle zu. Strümpell möchte es, wie bei Chlorose, gerade für charakteristisch halten, dass sich die schwere Anämie oft trotz der besten äusseren Verhältnisse entwickelt. Nur ein Moment scheint entschieden von Bedeutung zu sein, nämlich die Vorgänge der Schwangerschaft und Geburt. Sie geben bei Frauen verhältnismässig häufig den Anlass zur Entwicklung der ersten Krankheitssymptome. Sehr interessant, aber nicht leicht zu deuten sind die Fälle, welche sich an einen ein- oder mehrmaligen schweren Blutverlust anschliessen. Zuweilen erscheint es nämlich, als ob sich der Körper von einer derartigen starken Blutung nicht mehr erholen könne, und an die akute Anämie schliesst sich dann eine trotz aller Pflege und Behandlung andauernde und sogar bis zum Tode weiter zunehmende Anämie an. Ob man aber das Recht hat, diese Fälle ohne weiteres zu der echten perniciösen Anämie zu rechnen, muss mindestens zweifelhaft erscheinen.

Wie schon oben erwähnt, treten nicht nachweislich sekundäre Anämien oft trotz der besten Lebensverhältnisse ein. In diesen Fällen ist man daher genötigt, eine ungenügende oder fehlerhafte Thätigkeit der blutbildenden Organe anzunehmen, welche wahrscheinlich häufig auf einer fehlerhaften Anlage derselben beruht. Es sind oft Leute, die von Jugend an schwächlich und blass gewesen sind. Auf einen besonderen Umstand, welcher bei den seit frühester Jugend bestehenden Anämien in Betracht kommen soll, hat namentlich Virchow die Aufmerksamkeit gelenkt, nämlich auf eine angeborne Enge oder überhaupt eine mangelhafte Entwicklung des Arteriensystems, welche mit angeborner Schwäche und Kleinheit des Herzens verbunden sein kann.

So teilt auch V. Schiele-Wigandt (Virchows Arch. LXXXII, 1880) mit, dass sich bei perniciöser Anämie die Gefässe durch grosse Dünnwandigkeit und Enge auszeichnen.

Auch Runeberg (Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXVIII, 1881) erwähnt in verschiedenen Sektionsberichten von perniciöser Anämie eine auffallende Enge der Aorta. Die Bedeutung dieses Umstandes ist aber noch nicht hinlänglich sicher gestellt und insbesondere dürfte zu bedenken sein, ob der erwähnte Zustand des Gefässsystems nicht auch die Folge anstatt die Ursache der Anämie sein kann.

Auf die wahrscheinlichste Krankheitsursache, Verminderung der roten Blutkörperchen, kamen verschiedene skandinavische Autoren durch regelmässige Harnuntersuchungen.

V. Schepelern, C. Krebs und Eiler Hansen fanden die Harnstoffausscheidung bedeutend verringert auf dem Höhepunkt der Krankheit, während er sich bei der Genesung wieder mehr und mehr der Norm näherte. Da man aus Verminderung der Harnstoffauscheidung auf mangelhafte Neubildung, aus Vermehrung derselben auf Zerstörung der Blutkörpercken schliessen kann, nahmen die Autoren an, dass die progressive perniciöse Anämie auf einer verminderten Bildung der roten Blutkörperchen, einer funktionellen Störung der blutbereitenden Organe beruhe.

In Bezug auf Alter und Geschlecht ist noch zu erwähnen, dass die meisten Fälle im mittleren Lebensalter (ungefähr 25.—40. Jahr) vorkommen, dass beide Geschlechter ziemlich gleichmässig befallen werden, das weibliche nur insoferne etwas häufiger, als die Geschlechtsfunktionen, wie gesagt, auf das Entstehen der Krankheit einen deutlichen Einfluss zu haben scheinen.

Da der tödliche Ausgang der perniciösen Anämie häufig die Gelegenheit zu einer genaueren anatomischen Untersuchung darbietet, so ist man selbstverständlich bemüht gewesen, auf diesem Wege Anhaltspunkte für ein richtiges Verständnis der Krankheit zu gewinnen.

Sehr zahlreiche und genaue Untersuchungen sind über die Beschaffenheit des Blutes bei der perniciösen Anämie angestellt. Das Aussehen des Blutes ist im höchsten Grade blass und wässerig. Die Zählung der roten Blutkörperchen gibt bisweilen eine so geringe Anzahl derselben, dass die Fortdauer des Lebens dabei kaum glaublich erscheint. Keineswegs selten findet man während des schlimmsten Stadiums der Krankheit weniger als $^1/_2$ Million rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter, also eine Abnahme derselben auf weniger als $^1/_{10}$ ihrer Normalmenge.

S. Laache (Christiania 1883) will, im Gegensatz zu den übrigen Autoren speziell der ausserordentlich grossen Herabsetzung der Zahl der Blutkörperchen keine wesentliche Bedeutung beilegen.

Der Hämoglobingehalt des Blutes ist dementsprechend auch in hohem Grade herabgesetzt. Doch scheinen vergleichende Bestimmungen der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehaltes darauf hinzuweisen, dass die einzelnen Blutkörperchen von ihrem Hämoglobingehalt nichts verloren haben.

Auch S. M. Copemann (Lancet I. 1887) teilt mit, dass beim raschen Trocknen der Blutprobe sich nach einiger Zeit an Stelle der Blutkörperchen rhombische Hämoglobinkrystalle zeigten. Diese sind nicht mit den Charcotschen Kristallen zu verwechseln, weil bei der perniciösen

Anämie die Zerstörung der roten Blutkörperchen dem Erscheinen der Kristalle vorhergehen muss.

Gräber hat die Veränderungen des Hämoglobingehaltes mit denen der Zahl der Blutkörperchen verglichen und die Meinung ausgesprochen, dass bei perniciöser Anämie die Zahl der Blutkörperchen vermindert, der Hämoglobingehalt des Blutes aber relativ vermehrt sei.

v. Limbeck (Prag. med. Wochenschr. XVI, 1891) fand, dass die Blutbefunde bei perniciöser Anämie im Gegensatz zu Gräbers Behauptung von den bei sekundärer Anämie erhobenen in nichts abweichen.

Was die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen anlangt, so ist vorzugsweise die Ungleichmässigkeit ihrer Grösse und Form auffallend. Neben normal ausschenden Blutkörperchen findet man zunächst häufig eine Anzahl auffallend grosser Blutzellen (Makrocyten, Globules géants), welche sonst ein normales Aussehen zeigen, ja nach einigen Beobachtungen (Laache) besonders hämoglobinreich zu sein scheinen. Man vermutet deshalb, dass man in dem Auftreten dieser auffallend grossen Blutkörperchen eine Art Kompensationsvorgang im Körper erblicken darf. Neben diesen grossen Zellen sieht man andererseits in grösserer oder kleinerer Menge auffallend kleine, rote, kugelig aussehende Zellen: die zuerst von Manlair und Masins beschriebenen sogenannten Mikrocyten. Endlich findet man, worauf namentlich Quincke zuerst aufmerksam gemacht hat, sehr häufig abnorm gestaltete rote Blutkörperchen (bisquit-, hammer-, ambosförmig etc.). Diese Poikilocyten findet man schon im ganz frischen, unverdünnten Blute.

Copemann meint, dass diese Gestaltänderung durch Veränderungen in der Konsistenz des Stroma bedingt ist;

Maragliano glaubt, das unter gewissen Umständen die roten Blutkörperchen nicht den normalen Grad von Widerstandsfähigkeit gegen schädliche Einwirkungen besitzen.

Laache kann der von Quincke hervorgehobenen Poikilocytose und den Mikrocyten keine wesentliche Bedeutung beilegen.

Browicz (IX. Kongr. f. inn. Med. 1890) nahm in Fällen schwerer Anämie an stark poikilocytisch veränderten Blutkörperchen rotierende, schwingende und Lokomotionsbewegungen wahr. Er hält dies nicht für eine vitale, sondern Brownsche Bewegungserscheinung (bedingt vielleicht durch veränderte Adhäsionsverhältnisse).

Ehrlich (XI. Kongr. f. inn. Med. 1892) bezeichnet mit „hämoglobinämischen Veränderungen" das Auftreten von kugeligen, das Hämoglobin in einer widerstandsfähigeren Form enthaltenden Körperchen im Inneren der degenerierten Blutkörperchen. Ferner deutet er das Auftreten roter kernhaltiger Blutkörperchen (Megaloblasten) als einen Rückschlag in die embryonale Form der Blutbildung und für ein sicheres Zeichen der perniciösen Natur der Anämie.

Askanazy (Ztschr. f. klin. Med. XXIII, 1893) fand an diesen Megaloblasten und an den kernlosen Blutkörperchen bei perniciöser Anämie ein, auch schon von Ehrlich als „anämische Degeneration" gedeutetes, abnormes tinktorielles Verhalten (Violettfärbung des Zellkörpers mit Hämatoxilin-Eosin und Methylenblau-Eosin). Ferner fand er in einer grosssen Zahl solcher kernhaltiger Erytrocyten mitotische Kernfiguren.

Die weissen Blutkörperchen sind in der Regel nicht vermehrt; nur in einzelnen Fällen hat man eine vorübergehende stärkere Leukocytose des Blutes gefunden.

So sah G. Hayem zahlreiche weisse Blutzellen, die kleiner als die normalen und den feinsten Lymphkörperchen gleichend; ferner grosse gelbliche Zellen mit fein granuliertem Inhalt und ein oder zwei Kernen, den Leberzellenkernen gleichend.

Körnchenbildungen findet man oft in ziemlich reichlicher Menge. So fand Leube (Berl. klin. Wochenschr. XVII, 1879) keine vermehrten weissen, aber blasse rote Blutzellen und ausser ihnen zahlreiche, grosse, unregelmässig gestaltete Haufen, welche lediglich aus ungefärbten körnigen Massen bestanden. Leube ist mit Hayem geneigt, diese Körnchen als Hämatoblasten anzusehen, welche sich unter gewissen pathologischen Zuständen nicht in rote Blutzellen umwandeln können, sondern sich aneinander legen und mit einander verschmelzen und verkleben.

Die chemische Untersuchung des Blutes hat bisher keine besonders bedeutungsvollen Thatsachen ergeben. Die starke Abnahme des Gesamthämoglobingehaltes ist bereits erwähnt. Der Eiweissgehalt des Blutserums bleibt annähernd normal.

H. W. Rumpf (Zentr.-Bl. f. klin. Med. XII, 1891) fand die Alkalescenz des Blutes bei allen Formen von Anämie ungefähr der Verminderung der Zahl der roten Blutzellen und des Hämoglobingehaltes entsprechend vermindert.

S. Laache bezeichnet als besonders charakteristisch für das Blut bei perniciöser Anämie die vermehrte Farbekraft und die grossen starkgefärbten Blutkörperchen.

Die Veränderungen der inneren Organe bei perniciöser Anämie sind in zwei Gruppen zu unterscheiden, die einen, welche sekundärer Natur sind und erst durch die Anämie hervorgerufen werden, die

anderen, welchen vielleicht eine primäre wesentliche Bedeutung zukommen könnte.

Zu der ersten Gruppe von Veränderungen gehören ausser der selbstverständlich vorhandenen oft enormen Anämie aller inneren Organe vor allem die fettigen Degenerationen derselben. Am deutlichsten findet man dieselben gewöhnlich im Herzmuskel, ferner in den Nieren, der Leber, der Magen- und Darmwandung, an der Intima der Gefässe u. a. Neben der fettigen Degeneration findet sich öfters auch in verschiedenen Organen (Leber, Nieren) granulöse, albuminöse Entartung (Sörensen) oder interstitielle fibröse Hyperplasie, besonders auch in der Milz (Lodi).

V. Schepelern ist auf Grund seiner Untersuchungen der Ansicht, dass die fettige Degeneration bei perniciöser Anämie willkürliche Muskeln nicht ergreift.

Die Verfettung muss als direkte Folge der Anämie und zwar insbesondere als direkte Folge der Stoffwechselstörungen bei perniciöser Anämie angesehen werden. Die Aufnahme des Sauerstoffes ist bei jeder beträchtlichen Anämie herabgesetzt und deshalb tritt vor allem ein gesteigerter Eiweisszerfall im Körper und eine dementsprechend vermehrte Stickstoffausscheidung im Harn ein (A. Fränkel). Der unmittelbare anatomische Ausdruck aber des abnormen Eiweisszerfalles im Körper und der Stickstoffausscheidung im Harn ist die fettige Degeneration, indem das Fett den stickstofflosen Rest des zersetzten Eiweisses darstellt. Dass das Fett selbst nicht weiter oxydiert wird, hängt wieder mit dem Sauerstoffmangel zusammen. Daher sieht man auch, dass das Fettpolster der Haut bei vielen Anämischen auffallend lang erhalten bleibt (Strümpell).

Die fettige Degeneration der Organe bleibt nicht ohne

Folgen. So treten infolge der Veränderung und der abnormen Durchlässigkeit der Gefässwände häufig leichte Oedeme auf, ferner auch Neigung zu Blutungen, was aber auch noch einen anderen, weiter unten zu erwähnenden Grund haben kann.

Diese Blutungen sind der zweite anatomische Leichenbefund bei perniciöser Anämie. Am wichtigsten sind die Blutungen in der Netzhaut, weil sie mit am häufigsten vorkommen und ophtalmoskopisch schon zu Lebzeiten der Kranken nachgewiesen werden können.

V. Schepelern konnte nur einmal an den Netzhautgefässen etwas abnormes entdecken, eine nur wenig hervortretende körnige Beschaffenheit der Kapillarenwandungen. Er ist geneigt, anzunehmen, dass der Blutaustritt per diapedesin erfolgt. Bei der ophtalmoskopischen Untersuchung fand er die auch von andern erwähnten weissen Punkte oder Streifen, bisweilen mitten in Hämorrhagien. Er hält mit Hirschberg diese weissen Massen für entzündlicher Natur (Retinitis anaemica).

Hansen hält die Netzhautblutungen nicht für pathognomonisch für die perniciöse Anämie, da er sie auch bei Magengeschwür beobachtete (ebenso Köhler).

B. Bettmann (Arch. f. Ahkde. XI, 1881) nimmt als Ursache der Blutungen eine Rhexis der Wand oder einfache Diapedesis an.

W. Uttoff (Klin. Mon.-Bl. f. Ahkde. XVIII, 1880) fand Hämorrhagien in den verschiedenen Schichten der Netzhaut, ausserdem variköse Hypertrophien der marklosen Nervenfasern und ein Mal Einlagerung glänzender, kolloider und feinkörniger Massen in der Zwischenkörnerschicht der Netzhaut.

Ausser den Netzhautblutungen finden sich sehr oft

kleine Blutungen in den serösen Häuten (Pleura, Perikard), im Gehirn, in den Schleimhäuten u. a., verhältnismässig selten in der äusseren Haut.

Habermann (Prag. med. Wochenschr. XV, 1890) fand Erkrankungen des innern Ohres bei perniciöser Anämie. In der Schnecke waren mehrere nicht umfangreiche Hämorrhagien vorhanden und das Blut war auch zwischen die Nervenfasern und Ganglienzellen eingedrungen. Ausgebreitete Hämorrhagien fanden sich im Vorhof und in den Bogengängen; hier war auch das Blut zwischen die Nervenbündel eingedrungen. Der Blutaustritt aus den Gefässen konnte aller Wahrscheinlichkeit nach nur per diapedesin erfolgt sein.

Eine dritte sekundäre Erscheinung bei perniciöser Anämie, welche indessen meist nur mikroskopisch und mikrochemisch festgestellt werden kann, ist die reichliche Eisenablagerung in den Zellen mancher Organe, vor allem in den peripherischen Zonen der Leberläppchen, doch auch in anderen Organen (Nieren, Pankreas). Diese Eisenablagerung entsteht wahrscheinlich durch Freiwerden von Hämoglobin in grösserer Menge, das sich dann durch chemische Umwandlung in Hämosiderin verwandelt, einen die Eisenreaktion gebenden Farbstoff.

Quincke fand auch die Gesamtmenge des in der Leber enthaltenen Eisens bei perniciöser Anämie beträchtlich erhöht. Die nächstliegendste und wahrscheinlichste Deutung dieser Thatsache ist die, dass das Eisen von dem reichlichen Untergange und der ungenügenden Neubildung roter Blutkörperchen herstammt (A. Stühlen).

Während die bisher beschriebenen anatomischen Veränderungen sicher nur eine Folge der Anämie sind und daher in gleicher Weise bei allen, wie auch immer ent-

standenen schweren Anämien auftreten können, hat man andererseits nach spezifischen Veränderungen gesucht, welche als etwaige Grunderkrankungen angesehen werden könnten, und hierbei sein Augenmerk natürlich besonders auf die bei der Blutbildung beteiligten Organe gerichtet.

Die Lymphdrüsen bieten bei der perniciösen Anämie in der Regel keine besonderen Erscheinungen. Wo sie in stärkerem Masse verändert sind, handelt es sich wahrscheinlich stets um Pseudoleukämie (Strümpell).

Die Milz verhält sich in vielen Fällen ebenfalls normal. Bei einzelnen Kranken ist sie freilich deutlich vergrössert, wenn auch meist nicht sehr beträchtlich und ohne dass das Milzgewebe dabei irgend welche histologische Veränderungen zeigt. Zuweilen findet man interstitielle fibröse Hyperplasie (Meissner). Man bezeichnet die Fälle von perniciöser Anämie mit auffallender Milzvergrösserung häufig als Anämia splenica; doch liegt kein Grund vor, dieselben grundsätzlich von den Fällen von perniciöser Anämie ohne Milzschwellung zu trennen (Strümpell).

Hanot und Legry (Arch. gén. de Méd. 1889) untersuchten die Leber bei perniciöser Anämie. Der mikroskopische Befund der Leber bot keineswegs die Veränderungen, welche man als den anatomischen Ausdruck eines infektiösen Prozesses betrachtet. Die Leberzellen waren mit sehr feinen lichtbrechenden Körnchenmassen infiltriert; ferner bemerkte man deutlich atrophische, unregelmässig zerstreut liegende zellige Elemente; Gefässe und Bindegewebe erschienen unverändert, Anhäufung von Blutelementen fand sich nicht. Es handelte sich also um eine Störung der Zellenernährung, die von jeder irritativen Ur-

sache unabhängig und vielleicht Folge einer primären Blutdyskrasie war.

Die regelmässigsten Veränderungen bei perniciöser Anämie bietet das Knochenmark dar, dasjenige Organ, dessen Bedeutung bei der Blutbildung nicht mehr in Abrede gestellt werden kann. Zuerst von C. Wood, dann namentlich von Cohnheim ist darauf aufmerksam gemacht worden, dass das Knochenmark fast konstant statt einer normalen gelben eine dunkelrote himbeergeléeähnliche Farbe hat. Diese Anomalie hängt vor allem davon ab, dass die zahlreichen Fettzellen des Knochenmarks ganz oder fast ganz verschwinden, ein Verhalten, das um so auffälliger ist, als gerade bei der perniciösen Anamie das Fettgewebe im übrigen Körper häufig auffallend gut und lange erhalten bleibt (Strümpell).

Im Gegensatz hiezu fand Kjerner (Hygiea XLI, 1879) reichlich Fettgewebe im Marke des Brustbeins und der Rippen.

H. Geelmuyden (Virchows Arch. CV, 1886) gibt an, dass sich bei perniciöser Anämie fast regelmässig statt des physiologischen Fettmarkes in den Riesenknochen lymphoides Mark findet. Die Bildung dieses lymphoiden Markes hält er für den Ausdruck kompensatorischer lebhafter Neubildung roter Blutkörperchen. Ferner gibt er an, dass sich bei perniciöser Anämie in den spongiösen Knochen ungefähr 78% kernhaltiger roter Blutkörperchen, die auf Neubildung, 44% Pigmentzellen, die auf Zerfall hinweisen, finden, so dass also bei der Anämie beide Prozesse nebeneinander gingen.

Diese kernhaltigen roten Blutkörperchen findet man bei perniciöser Anämie in der Regel sehr zahl-

reich, wie ja überhaupt die spezifisch zelligen Elemente des Markes eine entschiedene Hyperplasie zeigen.

Rindfleisch (Virchows Arch. CXXI, 1890) knüpfte an den Befund von überaus zahlreichen, kernhaltigen roten Blutkörperchen (Hämatoblasten) eine neue Untersuchung an. Er ist der Ansicht, das die gewöhnlichen roten Blutkörperchen aus den Hämatoblasten in der Art entstehen, dass letztere gefärbtes Protoplasma bilden, welches sich als Blutkörperchen vom Kern abschnüre, der dann, umhüllt von einer sehr geringen Menge farblosen Protoplasmas, als leukocytenartige Knochenmarkzelle zurückbleibt. Er sieht demnach das Wesen der perniciösen Anämie in der Bildung immer grösserer Hämatoblasten und dem Ausbleiben der Bildung der Endprodukte des physiologischen Abspaltungsprozesses, des roten Blutkörperchens und der farblosen Knochenmarkszelle.

Cohnheim war geneigt, die Erkrankung des Knochenmarkes für eine spezifische, mit der Krankheitsursache in Verbindung stehende zu betrachten.

Ehrlich gibt an, dass nicht nur im Blute, sondern auch im Knochenmark die grossen, kernhaltigen roten Blutkörperchen auftreten und hält das Knochenmark für den Sitz der wesentlichen Veränderungen bei der perniciösen Anämie, weil die polynukleären, dem Knochenmark entstammenden Leukocyten im Blute wesentlich an Zahl abnehmen und die eosinophilen Zellen völlig daraus verschwinden.

H. F. Müller (Deutsch. Arch. f. klin. Med. LI, 1893) hält wie Cohnheim die perniciöse Anämie für eine primäre Erkrankung des Knochenmarkes und vermutet, dass die grossen, roten, kernhaltigen Zellen („= embryonale Erythroblasten“) aus dem embryonalen Leben zurückgebliebene,

unter Umständen proliferierende Keime sind. Als Reiz, welcher die Wucherung dieser embryonalen Zellen auslöst, kann, nach Müller, möglicherweise das durch andere krankhafte Prozesse veränderte Blutplasma wirken.

Doch manche Gründe sprechen gegen eine primäre Erkrankung des Knochenmarkes und weisen auf die Möglichkeit hin, dass vielleicht auch die Knochenmarksveränderung nur eine sekundäre Erscheinung ist, welche mit der vom Körper angestrebten möglichst lebhaften Neubildung und Regeneration roter Blutkörperchen in Zusammenhang steht.

So führt M. Litten (Berl. klin. Wochenschr. XIV, 1877) den Nachweis, dass die Knochenmarksveränderung nicht das primäre, sondern die Folge der Anämie ist; denn er hat dieselbe Veränderung bei Uterus-, Mastdarm- und Brustdrüsenkrebs gefunden.

Auch Birch-Hirschfeld hebt ausdrücklich hervor, dass die mehrfach erwähnten Veränderungen nicht selten bei consekutiver Anämie (bei Drüsen- und einfacher Lungenschwindsucht, nach Typhus etc.) beobachtet werden.

J. Blechmann (Arch. d. Heilk. XIX, 1878) beweist ebenfalls durch Untersuchungen, dass es spezifische Veränderungen des Knochenmarkes bei einer bestimmten Krankheit nicht gibt.

Nach Neumanns Untersuchungen sind die kernhaltigen roten Blutkörperchen wahrscheinlich als junge, in der Entwicklung begriffene Blutzellen anzusehen, und dieselben lebhaften Regenerationsvorgänge und die denselben entsprechenden Veränderungen des Knochenmarks finden sich auch häufig bei sonstigen schweren, zweifellos sekundären Anämien.

Schliesslich hält es noch Musser (Philadelphia 1885) für nicht undenkbar, dass die Knochenmarksveränderungen

sekundär unter den depressiven Einflüssen des Nervensystems erfolgen könnten.

Die Erscheinungen von Seiten des Nervensystems bei perniciöser Anämie sind überhaupt nicht uninteressant. Bei einer Reihe in neuerer Zeit gemachter Beobachtungen zeigten sich schon bei Lebzeiten der Kranken ausgesprochen nervöse Erscheinungen. Dieselben bestehen vorzugsweise in Parästhesien an Händen und Beinen, in leichten Sensibilitätsstörungen, Unsicherheit und Ataxie der Beine, Abschwächung oder völligem Fehlen der Sehnenreflexe u. dgl., kurz also in einem Tabesähnlichen Symptomenkomplex. Sogar ein Verschwinden der Pupillarreflexe ist beobachtet worden.

Bei der anatomischen Untersuchung solcher Fälle finden sich namentlich fleckweise angeordnete, kleine Degenerationsherde, meist an den Gefässen, die vereinzelt aufschiessen, sich vergrössern und konfluieren und oft ganz unregelmässig über das gesamte Markweiss zerstreut sind. Der Beginn dieser Veränderung ist im Halsmark zu suchen: ferner sind die mittleren Wurzelzonen ein Lieblingsort für die Herde. Ausser diesen herdweissen Degenerationen treten strangartige in den Gollschen Strängen auf. Diese degenerierten Gollschen Stränge gehen allmählich im Gebiete der mittleren Wurzelzonen auf und bieten das Bild der sekundären aufsteigenden Degeneration dar (Minnich, Nonne).

Auch die Vorderstränge sind oft in die Degeneration eingeschlossen; intakt bleibt die graue Substanz, die extramedulläre weisse Substanz und die hinteren Wurzeln.

Bowman (Brain part LXVI, 1894) rechnet die spinale Veränderung bei perniciöser Anämie zu der Vorderseitenstrangsklerose.

W. Minnich (Ztschr. f. klin. Med. XXII, 1893) fand

mikroskopisch in 5 Fällen kapilläre Hämorrhagien im Rückenmark, meist um den Zweig eines Randgefässes herumsitzend; die Hämorrhagien verursachen im umgebenden Gewebe Quellung der Stützfibrillen und Achsenzylinder, Zerfall der Markscheiden und Achsenzylinder und schliesslich das Zurückbleiben eines abgegrenzten sklerotischen Herdes. In 3 anderen Fällen fand M. total verschiedene Symptome. Die Hinterstränge in Hals- und Rückenmark und einzelne peripherische Teile der Vorder- und Seitenstränge zeigten starke Hellfärbung. Die Neuroglia war gequollen, teilweise bröckelig, körnig, die Gliazellen gebläht, mit Vakuolen im Protoplasma. Die Markscheiden zeigten in den Anfangsstadien Auftreibungen, später Zerfall. Der Achsenzylinder, anfangs nur gequollen, riss an verschiedenen Stellen und lag zusammengerollt in Myelinkugeln. Minnich erklärt den Befund folgendermassen: Die Hinterstränge sind weniger widerstandsfähig als die übrigen Teile des Rückenmarkes. Infolge allgemeiner Hydrämie oder eines lokalen Oedems quellen die Nervenfasern auf, ein Teil wird vielleicht schon zu Markkugeln. Kurz vor oder nach dem Tode mit dem Erlöschen der vitalen Thätigkeit der Nervenfasern treten die Kontinuitätstrennungen auf, welche zu der excessiven Bildung von Markkugeln führen. Eine solche hydropische Degeneration kann die Grundlage zu einem echten degenerativen Prozess im Rückenmark abgeben.

M. Nonne (Arch. f. Psych. u. Nervkrh. XXV, 1893) führt die Unterschiede der anatomischen Symptome bei anämischen Spinalerkrankungen und Tabes an: An Stelle der fast starren Regelmässigkeit des Befundes bei Tabes je nach dem Stadium tritt bei perniciöser Anämie die durch fleckweise Erkrankung bedingte Unregelmässigkeit, wenn auch gewisse Felder, wie bei Tabes, freibleiben, so der

innere Rand der Hinterhörner und, im Gegensatz zu Tabes, die Lissauerschen Felder, während andere Felder, so die mittleren Wurzelzonen, gern befallen werden. Immer intakt sind die hinteren Wurzeln; jedenfalls ist also hier die Erkrankung der Hinterstränge eine primäre, während verschiedene Autoren sie bei Tabes für eine sekundäre halten. Dieselben Unterschiede finden sich auch im mikroskopischen Detail. Das vorausgesetzte Gift, das vielleicht die Rückenmarksveränderung und die Anämie verursacht, würde also ähnlich wirken wie Blei, Alkohol, Ergotin.

Strümpell sagt noch über die vermutliche Ursache der Rückenmarkserscheinungen, dass dieselben logischer Weise selbstverständlich nicht von dem „Mangel sauerstoffhaltigen Blutes“ abhängen, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Reizung gewisser Nervengebiete durch abnorme (unvollständig oxydierte?) Stoffwechselprodukte zu beziehen sind.

Was die Entstehung aller der Symptome der perniciösen Anämie betrifft, so ist die Schädigung des Blutes vor allem die Verarmung desselben an roten Blutkörperchen als der wesentliche Krankheitsvorgang aufzufassen. Wodurch diese Schädigung hervorgerufen wird, ob durch schädliche Einflüsse auf die Blutkörperchen selbst oder auf ihre Bildungstätten weiss man nicht genau.

Sörensen (Nord. med. ark. IX, 1876) ist geneigt, die mangelhafte Neubildung der Blutkörperchen als ursprüngliche Grundlage der progressiven perniciösen Anämie zu betrachten, da die Hypothese, dass abnorm rasche Zerstörung die Ursache sei, nach ihm nicht zu halten ist.

G. Hayem sieht in seinen schon oben mitgeteilten Befunden den Beweis, dass es bei gewissen Formen der

Anämie der Organismus nur bis zur Bildung von Zwischenstufen zwischen weissen und roten Blutzellen bringen kann und die weitere Entwicklung gehemmt ist.

Hansen nimmt an, dass die perniciöse Anämie auf einer verminderten Bildung der roten Blutkörperchen, einer funktionellen Störung der blutbereitenden Organe, beruht.

Birch-Hirschfeld (Verh. d. XI. Kongr. f. in. Med., 1892) hebt in seinen Ausführungen hervor, dass die perniciösen anämischen Zustände charakterisiert sind durch eine Verminderung der Zahl und durch Degeneration der roten Blutkörperchen, woraus weiter gesteigerter Eiweisszerfall und Fettdegeneration im Parenchym verschiedener Organe, namentlich des Herzens folgen. Die Abnahme der roten Blutkörperchen ist wahrscheinlich bedingt durch gesteigerten Zerfall und ungenügende Bildung neuer, möglicherweise abnorm hinfälliger Blutkörperchen, Vorgänge, die sich durch das Auftreten von Rückbildungsformen und unreifen, kernhaltigen Formen, sowie deren Degenerationsprodukten (kernhaltige Makrocyten) im Blute bemerkbar machen. Die für diese Art der Blutveränderung direkt massgebenden Faktoren sind noch unbekannt. Die Blutveränderungen müssen durchaus nicht notwendig von den Blutkörperchen ausgehen; vielmehr ist es ebenso wahrscheinlich, dass Veränderungen im Plasma das Primäre sind und dass diese erst eine zersetzende Wirkung auf die Blutkörperchen ausüben.

In Bezug auf gewisse wichtige Symptome bei perniciöser Anämie ist aber noch ein anderer Umstand wahrscheinlich von grosser Bedeutung, nämlich eine Autointoxikation des Körpers mit Fibrinferment. Durch den Untergang zahlreicher roter Blutkörperchen wird wahrscheinlich stets eine gewisse Menge

Hämoglobin frei und tritt ins Blutplasma. Es entsteht also eine Hämoglobinämie. Aus zahlreichen Versuchen (Dorpater Schule von Alexander Schmidt, Ponfick, Silbermann u. a.) weiss man aber, dass im Blute gelöstes Hämoglobin auch auf die weissen Blutköperchen zerstörend einwirkt und insbesondere auf irgend eine Weise die Entstehung von Fibrinferment aus denselben hervorruft. Die chronische Fermentintoxikation des Körpers bewirkt aber gewisse Symptome, welche gerade bei der perniciösen Anämie fast niemals fehlen: kapillare Blutungen und Fieber. Die Blutungen hängen wohl meist mit Embolien der kleinen Gefässe, seltener mit örtlich entstandenen Thromben zusammen. Auch manche schwerere nervöse Symptome könnten vielleicht ebenfalls auf diese Intoxikation des Körpers bezogen werden (Strümpell).

Diese Auffassung der perniciösen Anämie als eine Autointoxikation des Körpers mit Fibrinferment dürfte wohl nach meiner Ansicht auf Grund der bisher gemachten Untersuchungen und eigentlich ziemlich geringen Befunde vorläufig als die wahrscheinlichste gelten. Diese Autointoxikation hängt aber von einem Untergange zahlreicher roter Blutkörperchen ab, und die Momente, welchen einen solchen vermehrten Untergang bedingen, würden alsdann als die Grundursachen der perniciösen Anämie anzusprechen sein. Um nun die essentielle perniciöse Anämie von sekundären schweren Anämien trennen und ihre selbständige Stellung wahren zu können, müsste man zu den sekundären Anämien, auch wenn sie perniciös sind d. h. tötlich ausgehen, alle diejenigen rechnen, welche Folgen eines spezifischen nachweisbaren Organerkrankung sind (Magengeschwür, -krebs, -atrophie, Darmparasiten, sonstige blutschädigende Krankheiten). Die essentielle perniciöse Anämie

dagegen müsste sich ohne jede nachweisbare Ursache entwickeln, wobei das Moment der körperlichen Disposition des Einzelnen vielleicht eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. (Hieher wäre zu rechnen: fehlerhafte Bildung und Thätigkeit der blutbildenden Organe, mangelhafte Entwicklung des Arteriensystems, allgemeine mangelhafte Entwicklung des ganzen Körpers infolge ungünstiger äusserer Lebensverhältnisse). Andere Veranlassungen derselben, wie Schwangerschaft, Geburt, schwere Blutverluste, neigen schon wieder mehr zur sekundären Form hin und bilden vielleicht eine Art Uebergangsstufe, indem sie keine spezifischen Organerkrankungen, aber auch hinwiederum eine nachweisbare Ursache der Anämie sind.

Zum Schlusse erübrigt mir noch Herrn Obermedizinalrat Prof. Dr. Bollinger für die Stellung des Themas, Herrn Bezirksarzt Dr. Zaubzer und Herrn Privatdocent Dr. F. Voit für Ueberlassung der Krankengeschichten, Herrn Assistenten am pathol. Institut und Prosektor Dr. H. Dürck für die liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit und meinem Kollegen Dr. L. Lange für Anfertigung der mikroskopischen Präparate meinen ergebensten Dank auszusprechen.